

## 論文審査の結果の要旨

### Control of the MYC-eIF4E axis plus mTOR inhibitor treatment in small cell lung cancer 小細胞肺癌における mTOR 阻害薬と MYC-eIF4E 系の制御

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器感染腫瘍内科学分野  
大学院生 松本 優  
BMC cancer 2015 年 4 月 9 日掲載

肺癌において、分子標的治療が汎用化されているが、小細胞肺癌では進歩が見られていない。mTOR 阻害薬は、腎細胞癌、乳癌などに用いられているが、mTOR は小細胞肺癌でも約 50% に過剰発現が認められ、有望な治療標的となる可能性が示唆されている。しかし、第 II 相試験の治療成績は限定的なものであり、感受性や耐性に関わる因子の研究が望まれている。

本研究では、小細胞肺癌細胞株 (SBC5、H69、PC6、MS1、SBC3、Lu139、N231) を用いて、mTOR 阻害薬 (Temozolomide, Everolimus, Rapamycin) の抗腫瘍効果を MTS assay にて評価し、SBC5 が mTOR 阻害薬の感受性株と分類された。その後、Everolimus 低濃度持続暴露により 2 種類の耐性株 (SBC5 R1、SBC5 R10) を作成し遺伝子発現を評価した。DNA マイクロアレイによる解析で、両耐性株の MYC と SPP1 発現が高値であった。リン酸化キナーゼアレイでは、p-EGFR の発現が高値であった。これらはウエスタンブロット法により確認した。PI3K/AKT/mTOR 系のウエスタンブロットでは、全細胞株において mTOR の高発現が認められ、H69 を除く 5 種類の耐性株で、p-eIF4E の高発現が認められた。SBC5 の両耐性株において p-eIF4E の発現が高値であった。耐性株において、siMYC を用いた MYC 抑制により eIF4E の発現低下が得られた。siRNA による eIF4E あるいは MYC 抑制により、Everolimus に対する感受性の回復が得られた。

以上の結果により、小細胞肺癌細胞株における Everolimus 耐性化には、MYC 過剰発現によるバイパス経路を介する p-eIF4E 活性化が関与すると考えられた。小細胞肺癌に対する MYC-eIF4E の制御は、mTOR 阻害薬治療の新規治療標的になり得ると考えられた。

第二次審査では、小細胞肺癌の遺伝子異常、臨床応用の方向性、PTEN、MYC と eIF4E との関係、感受性と遺伝子発現量の関係、SPP1 発現変化の意味などについて質疑があり、十分な知識をもとに的確な回答を得た。

本研究は、肺癌における mTOR 阻害薬耐性に MYC-eIF4E 系が関係することを示した初めての研究であり、得られた知見は新治療法の確立の可能性を示した価値ある論文と考えられる。以上より、本論文は学位 (医学博士) 論文として十分に価値あるものと認定した。